



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Radiotherapy for endometrial cancer: improved patient selection, techniques and outcomes

Wortman, B.G.

Citation

Wortman, B. G. (2022, December 1). *Radiotherapy for endometrial cancer: improved patient selection, techniques and outcomes*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3492091>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3492091>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



APPENDICES

NEDERLANDSE SAMENVATTING

LIST OF PUBLICATIONS

DANKWOORD

CURRICULUM VITAE

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

Het endometriumcarcinoom (baarmoederkanker) is de meest voorkomende gynaecologische kanker in ontwikkelde landen, met de hoogste incidentie bij postmenopauzale vrouwen tussen 65 en 85 jaar. De incidentie is de afgelopen jaren gestegen als gevolg van de toegenomen prevalentie van diabetes en obesitas en de vergrijzing van de bevolking. De diagnose wordt grotendeels in een vroeg stadium van de ziekte gesteld, vanwege vroege symptomen zoals vaginaal bloedverlies. Dit resulteert over het algemeen in een gunstige prognose en een relatief lage kankergerelateerde sterfte. Het meest voorkomende (ongeveer 70-80%) histologische type is het endometrioid adenocarcinoom. Daarnaast is ongeveer 5-10% een sereus type en 1-5% een heldercellig type endometriumcarcinoom. Andere agressievere subtypen zijn het ongedifferentieerde endometriumcarcinoom en het carcinosarcoom.

De standaardbehandeling van het endometriumcarcinoom is een operatie, bestaande uit laparoscopische of abdominale hysterectomie en bilaterale salpingo-ovariëctomie (verwijdering van de baarmoeder en eierstokken), met in sommige gevallen lymfeklierdissectie of schildwachtklieroperatie. De indicatie voor aanvullende adjuvante behandeling hangt af van klinisch-pathologische risicofactoren, zoals leeftijd, histologisch type en graad, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-stadium, diepte van myometriuminvasie en aanwezigheid van lymfekliermetastasen en lymfebaan invasie (LVSI). Op basis van deze risicofactoren zijn vier risicogroepen (met laag, intermediair, hoog-intermediair en hoog risico) gedefinieerd, waarbij elke risicogroep een andere prognose heeft, en specifieke adviezen voor adjuvante behandeling

Laag risico endometriumcarcinoom

Vrouwen met een laag risico endometriumcarcinoom hebben na de operatie een zeer lage kans op een recidief, ook zonder adjuvante behandeling (5-jaars ziekte vrije overleving van meer dan 95%). Daarom wordt voor deze groep patiënten geen adjuvante behandeling geadviseerd.

Intermediair en hoog-intermediair risico endometriumcarcinoom

In Nederland is vaginale brachytherapie de huidige standaard adjuvante behandeling voor intermediair en hoog-intermediair risico endometriumcarcinoom, met uitzondering van patiënten met een intermediair risico endometriumcarcinoom die jonger dan 60 jaar zijn. Deze behandeling is gebaseerd op de uitkomsten van de PORTEC-1 en 2 studies. In de PORTEC-1 studie werden vrouwen met een vroeg stadium endometriumcarcinoom gerandomiseerd tussen uitwendige bestraling van

het bekken en geen adjuvante radiotherapie. Uitkomsten toonden significant minder locoregionale recidieven in de arm met uitwendige radiotherapie, maar geen verschil in overleving tussen beide armen. Met name vrouwen met een hoog-intermediair risico endometriumcarcinoom hadden het meeste voordeel van uitwendige radiotherapie. In de daarop volgende PORTEC-2 studie werd vaginale brachytherapie met uitwendige radiotherapie van het bekkengebied vergeleken met voor vrouwen met een hoog-intermediair risico endometriumcarcinoom. In totaal werden 427 vrouwen gerandomiseerd tussen 2002 en 2006. Hoofdstuk 2 beschrijft de lange termijn uitkomsten van deze studie. Na 10 jaar was het lokaal recidief percentage gelijk voor de groep met brachytherapie en die met uitwendige radiotherapie en was er geen verschil in overleving. Wel waren er minder door de patiënten gerapporteerde bijwerkingen na brachytherapie in vergelijking met uitwendige radiotherapie. Op basis van deze gegevens moet vaginale brachytherapie standaard worden geadviseerd voor vrouwen met een hoog-intermediair risico endometriumcarcinoom.

In de PORTEC-2 studie was het aantal recidieven in het bekkengebied hoger na vaginale brachytherapie (6,3% versus 0,9% bij uitwendige radiotherapie), echter werden deze recidieven meestal tegelijkertijd met metastasen op afstand gediagnosticeerd. Dit benadrukt de noodzaak van meer onderzoek naar het tumorgedrag op basis van zowel klinisch-pathologische als moleculaire risicofactoren. Evaluatie van gecombineerde klinisch-pathologische en moleculaire risicofactoren in de PORTEC-2 populatie toonden aan dat L1CAM overexpressie (>10%), *TP53*-mutatie en substantiële LVS1 belangrijke risicofactoren waren voor het krijgen van een recidief in het bekkengebied of uitzaaingen op afstand. In deze analyse bleek uitwendige radiotherapie een betere locoregionale controle te geven dan vaginale brachytherapie. Voor deze kleine groep lijkt uitwendige radiotherapie van het bekken de voorkeur te hebben om de locoregionale controle te maximaliseren.

Hoog risico endometriumcarcinoom

Vrouwen met een hoog risico endometriumcarcinoom hebben een hoger risico op metastasen, zowel lymfkliermetastasen in het bekkengebied als metastasen op afstand, en meer kankergelateerde sterfte. In de huidige behandelrichtlijnen wordt voor deze vrouwen uitwendige radiotherapie van het bekken geadviseerd, met of zonder adjuvante chemotherapie. De rol van adjuvante chemotherapie in combinatie met uitwendige radiotherapie is onderzocht in verschillende gerandomiseerde studies. De PORTEC-3-studie onderzocht adjuvante radiotherapie alleen versus radiotherapie in combinatie met chemotherapie voor vrouwen met een hoog risico endometriumcarcinoom. De resultaten toonden een verbeterde recidiefvrije en algehele overleving na gecombineerde radiotherapie en chemotherapie in vergelijking met alleen radiotherapie, echter met meer behandelingsgerelateerde toxiciteit. Radiotherapie in combinatie met chemotherapie wordt vooral aanbevolen voor vrouwen met stadium III-ziekte en met sereus type endometriumcarcinoom. Chemotherapie alleen zou kunnen worden overwogen

voor vrouwen met meer uitgebreid stadium III-IV endometriumcarcinoom, echter werden in de gerandomiseerde GOG-258 studie vaker recidieven in het bekken- en para-aortaal gevonden dan met gecombineerde radiotherapie en chemotherapie.

Adjuvante behandeling op basis van een moleculair risicoprofiel

In 2013 analyseerde de Cancer Genome Atlas Group (TCGA) de moleculair genetische basis van de ontwikkeling van endometriumcarcinoom, die cruciaal is geweest voor het begrijpen van de moleculaire routes die betrokken zijn bij de ontwikkeling van het endometriumcarcinoom. De TCGA onderscheidde 4 verschillende moleculaire groepen. De groep met de meest gunstige prognose was de 'ultra gemuteerde' groep, welke wordt gekenmerkt door mutaties in het exonuclease domein van DNA-polymerase-epsilon (*POLE*). Daarnaast zijn er twee groepen met een intermediaire prognose, namelijk de hypergemuteerde groep, gekenmerkt door microsatelliet-instabiliteit (MSI) en mismatch repair deficiëntie (MMRd), en de groep gekenmerkt door laag aantal copy number afwijkingen zonder specifiek moleculair profiel (NSMP). De groep met meest ongunstige prognose wordt gekenmerkt door *TP53*-mutaties (p53abn of serous-like genoemd), met als histologisch type non-endometrioïde tumoren, voornamelijk het sereus type endometriumcarcinoom. Verschillende onderzoeksgroepen hebben de vier TCGA-subklassen onderzocht en gevalideerd in verschillende endometriumcarcinoom-cohorten. De implementatie van deze vier moleculaire groepen in de adjuvante behandeling voor vrouwen met hoog-intermediair risico endometriumcarcinoom wordt momenteel onderzocht in de gerandomiseerde PORTEC-4a-studie, met als doel meer gepersonaliseerde behandeling te geven en over- en onderbehandeling te voorkomen. In deze studie worden vrouwen 1:2 gerandomiseerd tussen de standaard behandeling (vaginale brachytherapie) en een experimentele arm waarin op basis van een geïntegreerd moleculair profiel wordt bepaald of, en welke adjuvante behandeling de patiënten krijgen. Bij een gunstig moleculair profiel (*POLE*-mutatie of geen van de andere kenmerken) wordt geen adjuvante behandeling gegeven, gezien de gunstige prognose. Bij een intermediair moleculair profiel (MMRd of NSMP met beta-catenine exon3 mutatie) wordt de standaard behandeling vaginale brachytherapie gegeven, en bij een ongunstig risicoprofiel (substantiële LVSI, L1CAM overexpressie, of p53abn) wordt uitwendige radiotherapie van het bekkengebied geadviseerd. De studie heeft inmiddels volledige instroom bereikt en de resultaten worden eind 2024 verwacht.

Patiëntacceptatie en logistieke haalbaarheid van de PORTEC-4a studie

Onderdeel van de PORTEC-4a studie was een evaluatie van de pilotfase na inclusie van de eerste 50 patiënten. Tijdens deze evaluatie werd de patiëntacceptatie, maar ook de logistieke haalbaarheid onderzocht, aangezien patiënten binnen het krappe tijdbestek van 8 weken na chirurgie moesten

starten met de adjuvante behandeling. De resultaten van deze evaluatie worden beschreven in hoofdstuk 3. In totaal waren in deze pilotfase 145 patiënten geïnformeerd over de studie, waarvan 50 (35%) uiteindelijk informed consent hebben gegeven. De meest voorkomende redenen om niet deel te nemen aan de studie waren: niet willen deelnemen aan een studie in het algemeen, en niet willen riskeren om geen behandeling te krijgen in de experimentele arm. Analyse van de logistieke haalbaarheid toonde een gemiddelde duur van 5.8 dagen van opvragen tot ontvangst van het PA-materiaal, en resultaat van het moleculair profiel in gemiddeld 10.2 dagen na ontvangst van het materiaal (range 1-23 dagen na randomisatie). 84% van de moleculaire profielen kon binnen de gestelde tijd van 2 werkweken worden bepaald. Met deze resultaten bleek de PORTEC-4a een goed lopende studie te zijn met een uitstekende patiëntacceptatie en logistieke workflow. Mogelijkheden om in de toekomst de logistieke workflow nog verder verbeteren zijn een regionaal platform met digitale beelduitwisseling, gezamenlijk informatiesystemen en verdere implementatie van (goedkopere) moleculaire testen in de regionale ziekenhuizen.

Quality assurance in radiotherapie studies

In de PORTEC-4a studie wordt ongeveer 60% van de vrouwen behandeld met vaginale brachytherapie. Echter hadden de deelnemende instituten, tijdens de start van de PORTEC-4a studie in 2016, beperkte ervaring met het gebruik van CT of MRI bij single channel vaginale brachytherapie. Om de kwaliteit van de brachytherapie te evalueren was een quality assurance (QA) programma, bestaande uit een dummy run en jaarlijkse QA, onderdeel van de studie. De evaluatie van de dummy run en QA wordt beschreven in hoofdstuk 4. Tijdens de eerste dummy run voldeed 71,4% van de deelnemende instituten niet aan het studie protocol en werd feedback gegeven waarna het plan werd aangepast. Tussen de eerste en de tweede inzending verbeterde het plan en daalde de gemiddelde dosis in de vaginatop (gemiddelde van de twee referentiepunten A1 en A3 op 5mm van de cilinder) van 100,7% naar 99,9% en de spreiding van de gemiddelde dosis per instituut van 83,6-135,1 naar 96,4-101,4. Tijdens de jaarlijkse QA rondes voldeed de overgrote meerderheid (81.5%) van de brachytherapie plannen aan de vereisten van het studieprotocol. Echter werden er in 18.5% van de ingestuurde plannen grotere afwijkingen van het studieprotocol gevonden, meestal gerelateerd aan de intekening van het doelvolume of de risico-organen, de gemiddelde dosis in de vaginatop of de referentie volume lengte. Deze evaluatie laat zien dat een succesvolle initiële dummy run geen garantie is voor uniforme en hoge kwaliteit van de brachytherapie planning tijdens de looptijd van de studie, en dat jaarlijkse controle van tenminste 1 plan per instituut noodzakelijk is in toekomstige radiotherapie studies. Hoewel continue QA extra kosten met zich meebrengt en arbeidsintensief is, lijkt het voordeel van continue QA op te wegen tegen deze nadelen. In de nabije toekomst kunnen digitale platformen voor centrale beoordeling en snelle uitwisseling van radiotherapiegegevens bijdragen aan een

vergemakelijking van dit proces. Ook het gebruik van kunstmatige intelligentie voor casus-specifieke QA kan de QA-procedure in toekomst vergemakkelijken, door bijvoorbeeld statistische modellen te gebruiken om uitschieters van intekeningen of dosimetrie te detecteren.

(Upfront) PA revisie bij het endometriumcarcinoom

De pathologie van gynaecologische tumoren heeft de grootste variatie in beoordelingen tussen verschillende pathologen. Onderzoek binnen de PORTEC-1 en 2 studies liet zien dat 24% respectievelijk 14% van de geïnccludeerde patiënten achteraf gezien na revisie van de pathologie door een gespecialiseerde gynaeco-patholoog niet in aanmerking kwamen voor deelname aan de studie. De meest voorkomende discrepantie was beoordeling van de histologische graad, vooral de intermediaire graad (graad 2). In een andere studie naar hooggradig endometriumcarcinoom was ook de histologische subtypering een veelvoorkomende discrepantie. In de PORTEC-3 studie werd voorafgaand aan deelname PA revisie door een gespecialiseerde patholoog uitgevoerd om te verifiëren of patiënten daadwerkelijk in aanmerking kwamen voor deelname, en dus geen onnodige toxische behandeling zouden krijgen. De resultaten hiervan staan beschreven in hoofdstuk 5. Van de 1226 pathologie verslagen veranderde bij 43% 1 of meerdere items in het verslag, 8% veranderde daardoor dusdanig dat deze patiënten niet meer in aanmerking kwamen voor deelname aan de studie. Meest frequent werd dit veroorzaakt door verandering van het histologische subtype, de histologische graad of de endocervicale stromale betrokkenheid.

Standaard pathologie revisie is essentieel om de inclusie van de beoogde onderzoekspopulatie te verzekeren en om onder- of overbehandeling te voorkomen, vooral wanneer het gaat om behandelingen met substantiële toxiciteit. Uitdagingen van standaard revisie zijn echter het tijdrovende aspect, de kosten en de complexe logistieke workflow. Echter, in de nabije toekomst zal minder variatie worden verwacht tussen de beoordelingen van pathologen wanneer de moleculaire risicofactoren worden geïmplementeerd in de behandelrichtlijnen. Met deze objectievere risicofactoren zullen er minder discrepanties zijn en zal de noodzaak van standaard PA revisie verminderen. Ook de ontwikkeling om laaggradig versus hooggradig te onderscheiden, vooral bij NSMP tumoren, zal aan uniformiteit bijdragen. Alleen voor (niet-)endometrioïd type met ongebruikelijke moleculair-histologische combinaties, moet PA revisie nog steeds worden overwogen, met name in studieverband.

Verbetering van radiotherapie technieken

In de afgelopen 10 tot 20 jaar hebben de radiotherapietechnieken zich ontwikkeld van 2-dimensionaal geplande radiotherapie tot drie- en vierveldtechnieken en 3D-conforme radiotherapie (3DCRT). De meest recente ontwikkelingen zijn 3D-beeldgestuurde intensiteits-

gemoduleerde radiotherapie (IMRT) en volumetric-modulated arc therapy (VMAT). Met de introductie van meer geavanceerde radiotherapietechnieken waarbij de hoge dosis met smalle marge rond het doelgebied wordt gepland en de omringende organen beter worden gespaard, wordt verwacht dat behandelingsgerelateerde toxiciteit kan worden verminderd. In de PORTEC-3 studie werd 85% van de vrouwen behandeld met 3DCRT en ongeveer 15% met de modernere IMRT techniek. In hoofdstuk 6 wordt het effect van beide technieken op toxiciteit en kwaliteit van leven in de PORTEC-3 studie beschreven. Tijdens de behandeling werden geen significante verschillen waargenomen in door de arts gerapporteerde toxiciteit tussen beide technieken, behoudens een trend voor meer graad ≥ 3 toxiciteit na 3DCRT, voornamelijk hematologische en gastro-intestinale toxiciteit. Tijdens de follow-up werden hematologische en gastro-intestinale toxiciteit significant vaker gerapporteerd na 3DCRT in vergelijking met IMRT. Door de patiënten gerapporteerde symptomen (geen of 'een beetje', versus 'nogal' of 'heel erg') toonden geen significante verschillen tussen beide technieken, maar wel een trend voor minder darmklachten, zoals drang, krampen en diarree, na IMRT. In andere studies werden vergelijkbare afname van toxiciteit na IMRT vergeleken met 3DCRT. Daarom moeten intensiteits-gemoduleerde technieken zoals IMRT of VMAT de standaardtechnieken zijn voor de adjuvante behandeling van vrouwen met een endometrium carcinoom.

Dat IMRT en VMAT kunnen leiden tot significant minder hematologische toxiciteit door sparing van het beenmerg werd ook gerapporteerd in eerdere studies. Minder hematologische toxiciteit kan weer resulteren in verbeterde behandelingsresultaten door een verbeterde tolerantie voor chemotherapie. In de toekomst kunnen er verdere verbeteringen in radiotherapietechnieken worden verwacht met de implementatie van dagelijkse MR-geleide adaptieve radiotherapie, CT-gebaseerde aanpassing op basis van 4D cone-beam CT en snelle, geautomatiseerde treatmentplanningssoftware. Voor vaginale brachytherapie kan de toename in gebruik van CT of MRI resulteren in een betere visualisatie van het doelvolume en de risico-organen voorafgaand aan iedere fractie. Daarnaast kunnen, door gebruik te maken van een CT in de behandelkamer, brachytherapie-procedures efficiënter en patiëntvriendelijker worden uitgevoerd. Al deze ontwikkelingen kunnen leiden tot vermindering van marges, verhoogde precisie en verminderde belasting van de risico-organen en daarmee verminderde behandelingsgerelateerde toxiciteit en patiënt-gerapporteerde symptomen. Andere radiotherapiemodaliteiten, zoals protonenbestraling, worden momenteel geïntroduceerd voor gynaecologische maligniteiten en kunnen de dosis voor risico-organen, waaronder darm en beenmerg, nog verder verlagen. Met deze ontwikkelingen kan er in de toekomst minder toxiciteit en een hogere kwaliteit van leven door nauwkeurigere en beeldgestuurde adaptieve radiotherapie worden verwacht.

Discussie

In hoofdstuk 7 worden de belangrijkste uitkomsten van dit proefschrift samengevat en worden de toekomstperspectieven beschreven. Zoals eerder beschreven toonde de lange termijn resultaten van de PORTEC-2-studie geen verschil in lokale recidieven en overleving na vaginale brachytherapie versus uitwendige radiotherapie voor vrouwen met een hoog-intermediair risico endometriumcarcinoom. Aanvullende analyse van de combinatie van klinisch-pathologische en moleculaire risicofactoren toonde aan dat substantiële LVSI, *TP53*-mutatie en L1CAM-overexpressie sterk geassocieerd waren met het risico op recidief in het bekken en op afstand en verhoogde kankergerelateerde-sterfte. Patiënten met een van deze risicofactoren die werden behandeld met uitwendige radiotherapie bleken significant betere locoregionale controle te hebben dan degenen die werden behandeld met vaginale brachytherapie. Deze bevindingen illustreren dat binnen de groep met hoog-intermediair risico endometriumcarcinoom sommige vrouwen met risicofactoren als substantiële LVSI, L1CAM-overexpressie of p53abn tumor baat kunnen hebben bij uitwendige radiotherapie van het bekken in plaats van brachytherapie. Aan de andere kant kan brachytherapie bij gunstige kenmerken overbehandeling zijn. Deze rationale wordt momenteel onderzocht in de lopende PORTEC-4a studie. In deze studie krijgen vrouwen in de experimentele arm adjuvante behandeling op basis van hun geïntegreerde moleculaire profiel.

Retrospectief is een soortgelijke analyse gedaan in de PORTEC-3 populatie met een hoog risico endometriumcarcinoom. Resultaten toonde de volgende onderverdeling van de moleculaire groepen: 22% had een p53abn endometriumcarcinoom, 13% een *POLE*-tumor, 33% MMRd, en 32% NSMP endometriumcarcinoom. Met deze moleculaire onderverdeling werden opmerkelijke overlevingsverschillen waargenomen. Patiënten met een endometriumcarcinoom met een *POLE*-mutatie hadden een uitstekende prognose (98,0% recidiefvrije en algehele overleving zonder verschil tussen de studiemarmen), terwijl degenen met een p53abn tumor een significant slechtere prognose hadden (48,0% en 54,0% recidiefvrije en algehele overleving). Verder had de subgroep met p53abn tumor het grootste voordeel van de toevoeging van chemotherapie met een absoluut verschil van 22,4% en 23,1% voor recidiefvrije en algehele overleving na 5 jaar, terwijl voor de MMRd-subgroep geen voordeel van toegevoegde chemotherapie werd waargenomen ten opzichte van alleen uitwendige radiotherapie. Binnen de NSMP-subgroep toonde de toevoeging van chemotherapie een trend voor verbeterde recidiefvrije overleving. De relatief kleine subgroep binnen de NSMP-groep met negatieve ER- en PR-receptoren bleek in een recent onderzoek een slechtere prognose te hebben en vaker een niet-endometrioid histologisch type te zijn. Toekomstige uitdagingen blijven de verdere specificatie van risicokenmerken binnen de NSMP-subgroep en het definiëren van een optimale adjuvante behandeling voor elke

individuele endometriumcarcinoompatiënt op basis van de specifieke klinisch-pathologische en moleculaire risicofactoren van de patiënt.

Met de kennis die is opgedaan over moleculaire risicofactoren bij endometriumcarcinoom kan de behandelingsselectie worden verbeterd door deze risicofactoren te implementeren in de behandelrichtlijnen. Endometriumcarcinomen die p53abn zijn, zelfs wanneer het een vroeg stadium betreft, moeten worden beschouwd als endometriumcarcinoom met een hoog risico en derhalve wordt gecombineerde adjuvante uitwendige radiotherapie en chemotherapie geadviseerd, zoals onderzocht in de PORTEC-3 populatie en ook in een Deens cohort. De PORTEC-3 studie toonde 10% overlevingsvoordeel voor sereus type carcinomen van alle stadia met de toevoeging van chemotherapie, sereus type carcinomen die ongeveer de helft van alle p53abn endometriumcarcinomen omvatten. Wat het exacte voordeel van toegevoegde chemotherapie aan uitwendige radiotherapie zal zijn voor stadium I (vooral stadium IA) p53abn endometriumcarcinoom moet nog verder worden onderzocht.

RAINBO-programma

De kenmerken van de vier moleculaire groepen hebben geleid tot nieuwe gerichte behandelstrategieën. Het RAINBO-onderzoeksprogramma voor vrouwen met een hoog risico endometriumcarcinoom is gebaseerd op het moleculaire classificatie- en translationeel onderzoek binnen het TransPORTEC onderzoeksconsortium. Het RAINBO-programma bestaat uit vier verschillende onderzoeken die zich richten op elke verschillende moleculaire subgroep, met als overkoepelend doel het evalueren van de impact op overleving en kwaliteit van leven met gerichte behandelingen, en met een overkoepelende biobank voor verder translationeel onderzoek.

Binnen de RAINBO-p53-Red studie van het RAINBO-programma worden vrouwen met een p53abn endometriumcarcinoom gerandomiseerd tussen chemoradiotherapie versus chemoradiotherapie met de PARP remmer olaparib. PARP, of poly (ADP-ribose) polymerase, is betrokken bij de detectie van DNA-schade en de vorming van poly (ADP-ribose) ketens. Deze ketens spelen een rol in DNA-herstel. Verlies van PARP resulteert in persisterende enkelstrengs DNA-breuken en uiteindelijk in dubbelstrengs DNA-breuken. Normaal gesproken worden deze gerepareerd door homologe recombinatie of andere reparatiemechanismen zoals niet-homologe eindverbinding. Echter wordt bij 46% van de endometriumcarcinomen met een *TP53*-mutatie homologe recombinatie deficiëntie (HRd) gevonden. Responspercentages van 31-40% op PARP-remmers zijn gerapporteerd bij HRd-ovariumcarcinoom en BRCA-gemuteerde borstkanker. Derhalve lijkt chemoradiotherapie in combinatie met een PARP remmer een veelbelovende behandeloptie voor p53abn subgroep.

In de RAINBO-MMRd-green studie worden vrouwen met een stadium II tot III MMRd endometriumcarcinoom gerandomiseerd tussen uitwendige radiotherapie versus uitwendige radiotherapie met een checkpoint remmer (PD-L1 remmer durvalumab). Het endometriumcarcinoom met MMRd brengt een of meer van de MMR-eiwitten niet tot expressie, wat leidt tot de accumulatie van mismatches, deleties en instabiliteit. Vanwege de grote hoeveelheid aan mutaties is er een toename van PD-1 en PD-L1-expressie, wat deze tumoren aantrekkelijk maakt voor immuuncheckpointremmers. Eerdere onderzoeken hebben deze hypothese bevestigd en lieten responspercentages zien van 13-48% met checkpointremmers zoals nivolumab, pembrolizumab en dostarlimab bij vrouwen met recidiverende of gemetastaseerde hypergemuteerde tumoren, waaronder endometriumcarcinoom.

De NSMP-subgroep is een heterogene groep tumoren met een laag aantal mutaties, en omvat meestal graad 1 tot 2 endometrioïd type carcinomen. Binnen deze subklasse is ongeveer 85-90% hormoonreceptor-positief. Hormoonreceptorstatus bleek een belangrijke prognostische factor te zijn, en verlies van ER- of PR-expressie is gerelateerd aan graad 3 tumoren met een niet-endometrioïd type, overexpressie van L1CAM, substantiële LVSI en verminderde ziektevrije overleving. Analyse van de PORTEC-3 NSMP-subgroep toonde aan dat de grote meerderheid van de tumoren ER- en PR-positief waren. Hierdoor lijkt hormonale therapie een effectieve behandelstrategie. In de RAINBO-NSMP-Orange studie van het RAINBO-programma zal worden onderzocht of de toevoeging van hormonale therapie aan radiotherapie even effectief is als chemoradiotherapie, met significant minder bijwerkingen en betere kwaliteit van leven.

Zoals reeds eerder beschreven hebben vrouwen met een endometriumcarcinoom met *POLE*-mutatie een zeer gunstige prognose. Deze endometriumcarcinomen hebben extreem veel mutaties, waardoor er een verhoogde antitumorrespons door tumor-infiltrerende CD8+-lymfocyten wordt beschreven. Ook kunnen deze extreem gemuteerde cellen minder functioneren en minder goed delen. In tegenstelling tot het slecht gedifferentieerde microscopische uiterlijk van deze subgroep, is aangetoond dat deze tumoren een uitstekende prognose hebben, zowel met als zonder adjuvante behandeling. De-escalatie of zelfs weglaten van adjuvante behandeling zal daarom worden onderzocht bij vrouwen met een endometriumcarcinoom met een *POLE*-mutatie in de RAINBO-POLE-Blue studie van het RAINBO-programma.

Conclusie

In dit proefschrift wordt aangetoond dat geïndividualiseerde behandeling op basis van klinisch-pathologische en moleculaire kenmerken in ontwikkeling is en kan leiden tot betere selectie van behandeling en minder bijwerkingen. Vaginale brachytherapie is momenteel de beste

adjuvante behandeling voor vrouwen met een vroeg stadium (hoog-)intermediair risico endometriumcarcinoom, met beperkte toxiciteit. Het risico op recidief hangt sterk samen met risicofactoren als substantiële LVSI, L1CAM-overexpressie en *TP53*-mutatie. Voor vrouwen met deze risicofactoren moet adjuvante uitwendige radiotherapie in plaats van vaginale brachytherapie worden geadviseerd om de locoregionale controle en de recidiefvrije overleving te maximaliseren. Door gebruik te maken van een moleculair geïntegreerd risicoprofiel bij het bepalen van de adjuvante behandeling, kunnen de resultaten worden verbeterd en vrouwen onnodige adjuvante behandeling met bijwerkingen bespaard worden. Dit wordt momenteel onderzocht in zowel de PORTEC-4a- als de TAPER-studies. De komende jaren zullen de resultaten uitwijzen of introductie moleculaire risicofactoren in de adjuvante behandeling leidt tot minder behandeling, effectievere behandeling en betere kwaliteit van leven. Afgelopen jaren is de kennis over moleculaire risicofactoren bij het endometriumcarcinoom sterk vergroot. We weten meer over de prognostische waarde en de mogelijke therapeutische opties van deze risicofactoren. Studies naar adjuvante behandeling op basis van moleculaire veranderingen voor vrouwen met (hoog-)intermediair of hoog risico en recidiverend of gemetastaseerd endometriumcarcinoom zijn gaande. Daarnaast zijn de radiotherapietechnieken voor endometriumcarcinoom in de loop van de tijd verbeterd. Moderne radiotherapietechnieken hebben het vermogen om de omliggende gezonde weefsels steeds meer te sparen met vergelijkbare of verbeterde oncologische resultaten en minder behandelingsgerelateerde toxiciteit. Toekomstige ontwikkelingen op dit vlak zijn te verwachten met de komst van dagelijkse beeldgestuurde adaptieve radiotherapie en toename in gebruik van innovatieve modaliteiten die de dosis voor de risico-organen verminderen. Toekomstige radiotherapie-onderzoeken moeten adequate programma's voor kwaliteitsborging includeren in het studieprotocol om een uniforme en hoge kwaliteit behandeling te kunnen bereiken. Al deze ontwikkelingen zullen in de toekomst leiden tot betere resultaten en hoge(re) kwaliteit van leven voor vrouwen met een endometriumcarcinoom.